探究低剂量砷的风险阈值

天然存在的无机砷晶体，放大倍数未知。 © Manfred Kage/Science Source

科

学家很早以前就发现癌症以及其它环境疾病与地下水的高浓度砷有关，尤其在台湾、孟加拉、南美等地区，其污染程度往往能达到 1000 ppb 甚至以上的极高水平。而目前人们正将关注点转移到低得多的剂量对健康的影响，即许多美国人日常接受的剂量。

达特茅斯学院儿童环境健康与疾病预防研究中心主任 Margaret Karagas 说，较之以前，研究人员日益认识到砷风险的广泛性，尤其是在怀孕与幼年脆弱期的砷暴露风险。然而防止低水平暴露是一项挑战，因为砷是地壳的自然元素，且在环境中无处不在。

此外，对于低剂量效应的证据仍存在争议。一种观点认为，砷有剂量阈值，低于该阈值的暴露是无害的。但同行评议文献中争议性研究越来越表明可能不存在这样一个阈值，因此任何暴露（不管多么小）都可能增加糖尿病、心脏疾病、免疫问题及癌症的风险。

这一争论对制定或降低砷标准的监管者造成了巨大的压力。据美国环境保护署 (EPA) 在科罗拉多州丹佛市第 8 区的高级毒理学家 Susan Griffin 说，EPA 正在努力解决修订砷致癌性评价的问题，如获通过，将导致高不可攀的“清洁”标准。美国食品与药物管理局 (FDA) 也处于控制食品中砷的压力之下，尤其是稻米，由于生长时极易吸收金属，致使其成为饮食暴露的最大来源。

继 2013 年 7 月 FDA 提出苹果汁砷含量为 10 ppb 的新“干预浓度限值”后，对稻米的关注又接踵而至。这一比先前的 23 ppb “关注浓度限值”（尚未正式采用）更严格的新限值，部分是由于不断强化的关于饮食中低剂量砷的宣传推动，包括公共利益集团消费者联盟 (CU) 为提高该问题意识所主导的媒体努力。不断加强的公众监督使得非常低的砷暴露如何影响人体健康的复杂问题成为公众的关注重点。

历史的视角

自古以来人们便知砷可以致命。但砷的致死剂量难以量化，取决于溶解度、价态以及其它因素。有毒物质与疾病登记处提出，人类最低致死剂量的范围为 1~3 ppm，死亡原因是心血管虚脱和低血容量性休克。

台湾以至后来智利的研究，发现地下水砷浓度与诸如鳞状细胞癌（很少会致命）以及黑足病（影响血管，导致坏疽）等皮肤癌有关以后，研究人员才认识到砷对环境健康的威胁。台湾村民受砷暴露始于 20 世纪初，当时为避免盐水从浅井灌入，台湾西南部到处都打自流井。台湾曾于 1942 年制定了 50 ppb 的饮用水砷标准，美国公共卫生署为了防止出现台湾的砷相关皮肤病问题，EPA 于 1975 年采用了这个标准。

早期的砷环境卫生研究中视为“低”的水平比起今天认为的低要高得多。直至1980年代台湾的研究还在称地下水浓度300 ppb为低，600 ppb为中，数值超过600 ppb才算高。这种区分基于的观点是摄入地下水中的砷，虽然有害，但从长远看并不致命。

有两项关键性研究使研究人员重新去思考这一问题。当时还是国立台湾大学医学院助教的Chien-Jen Chen（陈建仁）及其同事发现，事实上地下水中的砷浓度远低于600 ppb就会增加致命恶性肿瘤的风险。这个发表于1985年的第一项研究报告说，台湾西南部自流井水的慢性暴露与肺、膀胱及其它内部器官癌症死亡率升高的相关性有显著统计学意义。Chen及其同事在他们的后续研究中报告说，该关系为剂量依赖性（即癌症发病率随砷暴露增加而上升），而且在同时流行

黑脚病的地区，死亡率尤其高。

哥伦比亚大学环境卫生科学与药理学教授Joseph Graziano说Chen的数据有着深远影响，到今天科学家们仍在为之努力。由于没有相反证据，EPA默认仍是标准监管的假设：即致癌物的任何暴露，无论多么小，都会在一定程度上增加患癌风险。因此，国家研究理事会（NRC）现在称砷含量超出150 ppb为高，150 ppb到50 ppb之间为中等，低于50 ppb为低。

但即使低暴露下，线性假设仍会产生相当大风险。根据高剂量人类数据推断，1999年美国NRC预计50 ppb水质标准可能诱发高达每100人中1人患癌症。

那时，EPA已经从事砷的技术评价多年。他们评估了300多项研究，并借鉴了来自NRC、国家饮用水委员会和自己的科学顾问委员会（Science

Advisory Board, SAB）的专家意见，最终于2001年将水标准从50 ppb降到10 ppb。NRC估计该标准水平可导致约每300名终生暴露者中1人患癌的风险。据加州大学伯克利分校公共卫生学院流行病学副教授Craig Steinmaus说，EPA必然要考虑到10 ppb饮用水标准的成本与技术可行性以及健康等因素。

标准之争

EPA关于砷的风险假设受到部分研究人员的批评，他们认为以高剂量的台湾研究推断低剂量效应是不恰当的。内布拉斯加大学医学中心病理学和微生物学教授Samuel Cohen一直认为砷具有剂量阈值，低于该阈值的暴露不会对人体有害。根据Cohen自己用啮齿类动物所做的研究（不包括其他研究人员所做的体外和体内研究），仅在剂量高到足以诱导细胞毒性及伴随产生的再生性细胞增殖时，砷才是致癌物质。他说，如果持续作用的话，该机制可以引起膀胱、肺以及皮肤的肿瘤。

但Cohen坚持认为这整个过程取决于产生的反应性砷代谢物，这些代谢物进而与重要的细胞蛋白质的巯基相互作用。当最低剂量（他说给实验动物低于10 ppb的饮用水或给人类饮用100 ppb的井水）时，砷暴露不会产生足以诱导肿瘤生长的活性代谢物，表明砷具有剂量阈值。Cohen而且还声称，只有直接与DNA反应才会产生癌症的线性、无阈值剂量反应，但根据已有证据，他说，无机砷不与DNA发生反应。

“线性剂量-效应线违背我们所知的关于砷的基础生物学，”Cohen说。“我们实验室的结果表明一定存在阈值现象”。其他科学家不同意这点。例如，Steinmaus反驳说，啮齿动物可能不是人体砷代谢的好模型，因为“明显导致人类癌症的剂量并没有

美国私人水井中的砷

尽管城市供水的无机砷上限为10 ppb，但无论环保署，还是州政府都未对私人水井的砷进行监管。然而，2001年EPA的研究发现，1300万美国居民私人水井的饮用水超过了联邦政府的砷标准。同样，2009年美国地质调查局（USGS）测试了全国的1774个私人水井，发现其中6.8%超过了EPA标准（以上是私人水井砷的最新全国可用数据）。

据美国地质调查局水质专家Leslie DeSimone说，90%的超标情况低于50 ppb，但测得的浓度范围高达242 ppb，在西部、中西部地区、德克萨斯州部分地区以及新英格兰，检测到的浓度最高。在2000年代中期至后期进行的一项缅因州水井调查时，美国地质调查局的科学家在Danforth的海岸城测量到了3100 ppb的浓度。缅因州位于从纽约向北延伸的含砷基岩带内。

美国地质调查局国家水质评价计划负责人Bill Wilber说，在某些情况下，钻一口井就能导致改变地质化学的氧气及其它元素，使砷从基岩释放出来，渗入水层。“所以，你可在一口井中发现大大超标的情况，而在仅离50英尺远的另一口井中则见不到，”Wilber说。

据缅因州环境卫生司的州毒理学家Andy Smith说，从井水去除砷的家用系统的成本范围从300美元的使用点系统（即在水龙头），到高达9000美元的处理整个家庭用水的进入点系统。总的来说，联邦或州无法帮助购买这些系统，Smith说。

使它们得癌症。”他说，“你必须谨慎解释这些数据。”

此外，台湾人群的高剂量数据之所以有价值，是因为它们去除了部分暴露相关不确定性，Steinmaus声称。台湾的村民一生中的许多时间基本是在一个地区度过的，所以当地井水测得的砷含量可能反映其实际长期摄入量。相比之下，地下水砷含量较低的美国及其它发达国家的人群流动性较强，从而导致暴露分类错误的可能性很大。这种统计学偏倚发生在流行病学研究中将个体对象特定时期摄入的物质含量，错误划分为较之其实际摄入量多或者少时，造成难以准确估计疾病相关性。

因此，美国环保署的科学顾问委员会于2010年得出（考虑到人口多少与稳定性，加上长期暴露模式）台湾的数据“仍是估算人类膀胱与肺癌风险的最合适来源”的结论。但是，SAB也指出，对饮用水砷水平低（其中SAB定义为160 ppb）的国家已发表的研究应严格评估。

低剂量的证据

许多国家正在进行低剂量研究，包括美国的各个地区。例如，约翰霍普金斯大学彭博公共卫生学院环境科学与流行病学副教授Ana Navas-Acien于2013年发表的一项前瞻性研究的结果显示，反映出低与中度饮用水暴露的尿砷浓度与生活在亚利桑那州、俄克拉荷马州和达科他州土著美国人的肺、前列腺癌和胰腺癌以及心血管疾病有关。Navas-Acien的研究组测量了1989年到1991年间收集并冷冻的尿液样本中的砷。最初收集的近4000人队列是用于强心研究（SHS），这是国立心、肺及血液研究所于1988年发起的一项本土美国人心血管健康评估研究。据Navas-Acien说，纳入SHS的土著美国人较之一般美国人往往居住地点更稳定，减少了暴露误分类的可能

性。“他们从出生开始年复一年地受到同样的砷暴露，”她解释说。

通过将EPA收集的当地井水数据及SHS样品的尿砷测定与2008年前死亡证明的资料进行匹配，Navas-Acien试图找出砷暴露与癌症死亡率间的关系。她的团队的结果表明，砷尤其与肺癌有线性剂量反应，但Navas-Acien指出，井水剂量低于5 ppb时的可信区间较宽，说明最低暴露水平的不确定性。

对前列腺癌与胰腺癌的评估也是类似线性反应，但在最低剂量时可信区间更宽。然而，Navas-Acien研究中前列腺癌与胰腺癌评估的相对风险远大于肺癌；这与其它地区如台湾的发现不一致，因而引起部分研究人员对该结果的有效性提出疑问。由于病例数少，Navas-Acien的团队没有评估膀胱癌或皮肤癌。

在同一SHS队列的另一项研究中，Navas-Acien报告说低剂量砷暴露与心血管疾病发病率有关系。该项研究是第一项同时包括发病率与死亡率在内评估美国人口的砷相关心血管疾病风险的前瞻性队列研究。

2000年孟加拉国启动的砷健康影响纵向研究（HEALS）是迄今进行的最大研究项目，大大丰富了砷毒性评价的数据。这个项目由Graziano与芝加哥大学流行病学、医学教授及人类遗传学家Habibul Ahsan协调，经过一段时间的努力，HEALS收集了生活在Araihazar地区数以万计的人作为队列，Araihazar当地井水检测到的砷含量范围从无法测出到超过900 ppb。

HEALS团队率先在2007年的报告中说，井水砷浓度为10~40 ppb时，砷与高血压间存在关联性。此后，HEALS发表了数十篇砷水平低于50 ppb与健康状况，包括心脏病、血尿（尿中带血），以及肺功能受损有关联的论文。研究还表明总尿砷的增加与皮肤损伤，如黑变病和角化病有

关，它们都已知为皮肤癌前体细胞。

“HEALS仍在持续不断地努力，我们正在扩大设计，通过长期随访能够回答一些问题，”Ahsan说。

环境监管

面对越来越多低剂量砷效应的证据，砷的商业用途正被逐步淘汰。其中特别值得关注的是砷在农业中的应用，它可能会导致重要的人类暴露。据2013年11月NRC的报告，当饮用水水平降到50 ppb以下时，食物决定人类的砷暴露（当饮用水砷含量超过该值时，饮用水决定砷暴露）。

在一定条件下，农业土壤中的砷天然含量较高，但含砷除草剂也会留下残基，积聚在农作物中。这些除草剂多数现已淘汰（用于草坪草和棉花的是部分例外），但是对曾经常规使用这些除草剂的苹果园，以及曾用这些化学物处理过的原棉花田中生长的水稻来说，土壤中的残留物特别成问题。为促进家禽和猪的生长及防病所使用的含砷饲料添加剂，对人类也可能带来问题。这些添加剂也正在逐渐淘汰。美国食品药品监督管理局（FDA）检测到喂养了洛克沙肿的鸡的肝脏中有无机砷之后，饲料添加剂洛克沙肿在2011年自动停止生产。洛克沙肿和另外两种含砷饲料添加剂的制造商已要求FDA撤销对以上产品的批准。FDA目前正在考虑禁用第四种添加剂—硝苯腙酸的请求。

FDA目前正在权衡如何实施食品的砷标准。提出10 ppb的苹果汁标准是迈出的第一步，但CU的拥护者说，该机构应进一步对大米实施120 ppb的无机砷标准。2012年11月CU公布的一项研究结果显示，在美国销售的223个大米及米制品样本中含无机砷的浓度范围为29.4至210 ppb。此外，达特茅斯大学研究人员报告说，糙米糖浆（一种甜味剂）可能使消费者暴露于“浓度显著”的无机砷。（砷往

往积聚在米粒的糊粉层上，糊粉层使糙米带棕色，除去该层便得到精白米。)

FDA继而对自己1300个大米和米制品样本的报告进行追踪，发现无机砷含量从每份婴幼儿配方奶粉的平均0.1 μg，到糙米的每份平均7.2 μg不等。匹兹堡大学公共卫生学院环境与职业健康教授Aaron Barchowsky的观点认为，每天饮用3升10 ppb标准量的水实际相当于30 μg无机砷。

FDA在2013年9月6日声明中表示，在采样大米与米制品中可检测到的砷含量过低，不会导致“任何即时或短期不良健康影响。”FDA发言人Shelly Burgess说，该声明中仅提及短期效应，未提及皮肤、膀胱或肺癌。

但消费者报告的食品安全与可持续发展中心主任Michael Crupain坚持认为，随时间推移长期低水平暴露仍然是一个问题，尤其对用糙米糖浆制成的婴儿食品喂养的婴儿，在CU的调查中该食品检测到的水平最高。FDA目前正对稻米进行砷的风险评估草案，该机构的官员说，用以指导进一步的措施。

在监管方面，美国环保署正在努力解决砷致癌强度的数值估计。该值称之为癌症斜率因子(CSF)，对包括污染废物场地清洁标准在内的重要调控政策有指导作用。制定于1998年的砷CSF依据的是早期台湾研究中观察到的非黑色素性皮肤癌。

2010年，美国环保署作为该署下面的综合风险信息系统(IRIS)重新评估砷的一部分，提出修订CSF。这次提出的CSF根据的是与更危险的肺癌和膀胱癌关系的新报告，较旧值高17倍。但是，这一新值受到工业界及其它利益相关者，甚至该署自己有些科学家的反对。EPA第8区的Griffin说，按照修订CSF，砷的清洁水平将降低100倍，比西方国家砷的自然本底水平还低。

美国环保署后来放弃了该提议，经国会授权正在修改其对砷的评估，重点放在癌症和非癌症终点。NRC于2013年11月7日提交了一份报告，美国环保署将以其指导起草新的IRIS文件。主持NRC委员会的Graziano表示，环保局将在2015年提交修改文件。他说：到那时，NRC的科学家将对其进行审查，以确保无机砷与其效应间剂量-反应关系“估计恰当并具特色。”

辩论在继续与此同时，低剂量砷健康风险之争很可能还会在两方面继续下去：如何将动物与体外研究的机理发现应用于人类反应，以及如何解决人类数据的不确定性。

关键问题是最近的流行病学文献是否支持按线性剂量-反应模型预测的癌症风险估计值。过去15年调查世界各地人暴露砷患癌风险的研究已有数十项。根据2011年Tetra科技环境咨询公司总裁Herman Gibb发表的评价，这些研究提供的证据相互矛盾，部分原因是因为对剂量低于100 ppb饮用水进行风险量化所需要的样本量大于通常可获得的样本量。

Steinmaus认为，高剂量流行病学数据最终可能是最适用于风险评估，“但当你用这些剂量推断时，风险是巨大的。”他补充说，“这就提出了线性外推法是否适用的问题，对此有着巨大争议。”

Charles W. Schmidt, 理学硕士，居住在缅因州波特兰市的获奖科普作家。为《探索杂志》(Discover Magazine)、《科学》(Science)及《自然医学》(Nature Medicine)撰文。

译自EHP 122(3):A130-A134 (2014)

翻译：王仁礼 审校：李卫华

*本文参考文献请浏览英文原文

原文链接
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.122-A130>

采用优化基准剂量模型法提升风险评估质量

基准剂量(BMD)模型法一直被捧为一种更为精准的化合物风险评估方法。本期EHP [122(5):499-505 (2014)]发表了一个研究团队的最新研究，为了进一步改良BMD模型法，他们应用该方法对数百种健康效应已知的化合物进行了评估。

为了计算某一非致癌化合物的最大口服安全剂量，监管机构必须首先估测化合物的起始(point-of-departure, POD)剂量——即不增加疾病发病风险的化合物阈剂量。然后，再用POD除以不确定系数，以进一步扩大该数值的安全范围，这就是参考剂量的由来。在选择POD时，监管机构可能会使用BMD置信区间的下限值(缩写为BMDL)，也可能使用动物实验得出的未观察到有害作用剂量(NOEL)。

这项最新研究的共同作者，北卡罗来纳大学教堂山分校的毒理学家Ivan Rusyn指出，尽管NOEL的应用史可以上溯到1954年，但以NOEL为指标的相关研究“并未提供最佳解决方案”。在利用NOEL评估化合物毒性时，研究人员通常只会设置为数不多的几个剂量组，并利用动物实验对这些剂量在不同时间点的毒性效应进行评估，最终选择其中的一个剂量作为该化合物的NOEL值。Rusyn解释说：“这一实验流程决定了NOEL的局限性，因为该实验所设置的最低剂量可能仅取决于实验人员的主观判断(随意性)。”

另一方面，BMD模型则是以实验数据为基础，针对化合物在不同暴露水平下所致的独特健康结局，绘制该化合物的连续型剂量-反应关系曲线(基于该原因，通常认为BMD分析法并不适合于某些特定数据集，比如小剂量给药组